

Pedro Samuel Canoso Alexandre Pinto

Neoplasias em contexto de autópsia médico-legal:

ainda causa de morte súbita no século XXI? /

Neoplasms in the context of medico-legal autopsy: still a

cause of sudden death in the 21<sup>st</sup> century?

março, 2017

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

Pedro Samuel Canoso Alexandre Pinto

Neoplasias em contexto de autópsia médico-legal:

ainda causa de morte súbita no século XXI? /

Neoplasms in the context of medico-legal autopsy: still a

cause of sudden death in the 21<sup>st</sup> century?

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Medicina Legal**

**Tipologia: Dissertação**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Doutor Agostinho José Carvalho Santos**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Acta Médica Portuguesa**

março, 2017

Eu, Pedro Samuel Camoso Alexandre Pinto, abaixo assinado, nº mecanográfico 201107412, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 28/3/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Samuel Pinto



NOME

Pedro Samuel Camaro Alexandre Pinto

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

201107412 pedrosamuelpinto@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina Legal

TÍTULO DISSERTAÇÃO/~~MONOGRAFIA~~ (riscar o que não interessa)

Neoplasias no contexto de autópsia médico-legal:  
ainda causa de morte súbita no século XXI?

ORIENTADOR

Agostinho José Carvalho Santos

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 28/3/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Pedro Samuel Pinto

Estou muito agradecido a todos os que me ajudaram a fazer este trabalho, que é um culminar de um processo que começou no dia em que eu nasci e os meus pais resolveram fazer de mim um Homem, abrindo-me os caminhos para eu ter a oportunidade sequer de lutar...

Depois, juntou-se a minha irmãzinha...

Depois, a minha amada Patrícia...

Sem eles, não teria chegado até aqui!

No decorrer deste processo em particular, agradeço ao Professor Doutor Agostinho Santos por inicialmente me ter dado a oportunidade de trabalhar neste tema e principalmente à (ainda futura) Doutora Susana Guimarães, pelo apoio incansável que me deu, ajudando a abrir brechas na teia da incompetência que em vários momentos ameaçou ruir este projecto. Sem ela – sou perentório – este trabalho não teria sido concluído!

Um obrigado do fundo do meu ser,

Pedro Samuel Canoso Alexandre Pinto

**NEOPLASIAS EM CONTEXTO DE AUTÓPSIA MÉDICO-LEGAL:  
AINDA CAUSA DE MORTE SÚBITA NO SÉCULO XXI?**

**/**

**NEOPLASMS IN THE CONTEXT OF MEDICO-LEGAL AUTOPSY:  
STILL A CAUSE OF SUDDEN DEATH IN THE 21<sup>ST</sup> CENTURY?**

**Pedro Samuel Canoso Alexandre Pinto**

# **NEOPLASIAS EM CONTEXTO DE AUTÓPSIA MÉDICO-LEGAL: AINDA CAUSA DE MORTE SÚBITA NO SÉCULO XXI?**

## **Resumo:**

**Introdução:** Muitas neoplasias não são diagnosticadas em vida, podendo mesmo ter como primeira manifestação a morte do indivíduo. As autópsias médico-legais são uma boa fonte de informação neste tema, visto serem realizadas na suspeita de morte de causa não natural, sendo a presença de neoplasias, mesmo que letais, mais insuspeita.

**Objetivos:** Averiguar quais as neoplasias mais prevalentes em contexto de autópsia médico-legal e destas quais as que se apresentam com invasão local ou sistémica, quais as mais subdiagnosticadas em vida e as que representaram a causa de morte do indivíduo.

**Métodos:** Examinámos os relatórios de anatomia patológica forense de autópsias médico-legais, entre 2014 e 2016, realizadas no âmbito da Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses e posteriormente, foram revistos os processos completos daqueles em que houve o diagnóstico de neoplasia.

**Resultados:** Os cancros mais encontrados foram os do pulmão, que foram também os menos vezes confinados ao órgão primário. Os que mais vezes não foram diagnosticados em vida foram os do rim. Quase metade dos tumores representaram a causa de morte do indivíduo e aqueles nos quais isto se verificou numa maior proporção foram os colorrectais. Dos tumores previamente desconhecidos, 41% destes resultaram na morte do indivíduo. Daqueles casos que representaram a causa de morte, 49% eram desconhecidos em vida.

**Conclusões:** Este estudo demonstrou subdiagnóstico de tumores que são uma ameaça séria para a vida do portador. Urge repensar estratégias de detecção precoce, porque os tratamentos destas situações estão a evoluir, com cada vez melhores taxas de sobrevida e diminuição das morbilidades.

**Palavras-chave:** Neoplasia; autópsia médico-legal; subdiagnóstico; Portugal.

## **Abstract:**

**Background:** Many neoplasias are not diagnosed during lifetime, having as its first manifestation, death. Medico-legal autopsies are a good source of information on this matter, since they are performed under the suspicion of a non-natural death. So, the presence of even lethal cancer is more unexpected.

**Objectives:** To investigate what are the most common neoplasms in the context of medico-legal autopsies and which of those present as local invasion or already as a metastatic disease. To determine the neoplasms more underdiagnosed, and those who represent the direct cause of death.

**Methods:** Forensic anatomo-pathological reports were examined from autopsies performed in the North Branch of National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences, between 2014 and 2016. The files of those with the diagnosis of neoplasm, were them reviewed.

**Results:** Cancers most found and those less confined to its primary organ were pulmonary. The most undiagnosed during lifetime were localized at the kidney. Nearly half of the tumors represented the cause of death. Those with the greatest proportion of lethality were colorectal cancers. Previously unknown tumors were already invasive in 60% of cases and 41% of those were responsible for the cause of death. Of those cases that represented the cause of death, 49% were unknown previously.

**Conclusions:** This study demonstrates an undiagnosis of tumours that are a real threat to the life of its carrier. Rethinking the strategies of early diagnosis of tumors is urgent, since treatments are evolving that expand the survival and quality of life.

**Keywords:** neoplasm; medicolegal autopsy; underdiagnosis; Portugal.



## **INTRODUÇÃO**

O cancro é a segunda maior causa de morte em Portugal e a nível mundial e a sua incidência terá tendência a crescer no futuro.<sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup> Os custos humanos e económicos associados a este fenómeno são avultados, sendo que uma fatia cada vez maior do orçamento nacional para a saúde, é gasto no cuidado dos doentes com cancro. Isto acontece porque, por um lado, o seu número está a aumentar (acompanhando o aumento da esperança média de vida) e, por outro, devido ao facto do surgimento de novas opções terapêuticas com preços elevados. <sup>[2]</sup>

Todavia, estima-se que muitas neoplasias não chegam a ser diagnosticadas, sendo um achado *post-mortem* e, inclusivamente, a causa de morte do doente. <sup>[3]</sup><sup>[4]</sup> Isto acontece numa época em que novas opções, quer de diagnóstico precoce, quer terapêuticas, alargam os horizontes de sobrevida e melhoram substancialmente a qualidade de vida, em cancros tradicionalmente fatais, como o do pulmão. <sup>[5]</sup>

A magnitude deste problema é ainda desconhecida, sendo certo que a maneira mais eficaz de a conhecer é através do exame necrópsico. Contudo, o número de autópsias clínicas tem vindo a diminuir em todo o Mundo; por um lado porque o médico assistente está convencido de que conhece todas as patologias que afectam o seu doente, e por outro, a relutância dos familiares.

Neste contexto, as autópsias médico-legais são uma fonte fundamental de informação, visto serem obrigatoriamente realizadas na suspeita de morte violenta ou na suspeita de contribuição de agente externo para a morte, carecendo de autorização pela entidade judiciária competente e não familiar. <sup>[6]</sup>

Algumas tentativas de quantificar as neoplasias malignas ocultas em exame necrópsico foram feitas, mas todas utilizando autópsias anátomo-clínicas e, na sua maioria, sendo referentes a cancros em órgãos específicos. Jahn e seus colaboradores em 2015, por exemplo, num estudo que envolveu mais de 6000 autópsias, relataram uma prevalência de cancro da próstata em homens caucasianos com mais de 80 anos, acima de 50%. No entanto, a maioria destes doentes tinha características de baixo risco. <sup>[7]</sup> Um outro estudo de 2015, envolvendo 285 autópsias hospitalares, detectou 6 neoplasias malignas de foro hematológico, até aí desconhecidas. <sup>[3]</sup>

No Japão, num estudo de 2009, em que foram revistos mais de 12000 casos de morte súbita em Tóquio, submetidos a autópsia anatomo-clínica (a lei japonesa assim o exige), determinou que 400 dessas fatalidades poderiam ser atribuídas directamente a neoplasias malignas, sendo que em 25% dos casos, depois da revisão minuciosa dos processos clínicos, concluiu-se que o

diagnóstico era totalmente desconhecido *ante-mortem*. Os investigadores notaram também que 43% destes 25%, eram pessoas de muito baixo estatuto sócio-económico, reflectindo a importância do acesso informado aos cuidados de saúde. <sup>[8]</sup>

Uma pesquisa pela Pubmed, verificou que todos os artigos na literatura, referentes ao achado de neoplasias previamente desconhecidas em contexto médico-legal, se referem a *case reports* de mortes súbitas isoladas, como por exemplo: mulher com carcinoma do endométrio <sup>[9]</sup>; criança de 5 anos com leucemia linfoblástica de células T <sup>[10]</sup>; caso de hemorragia maciça fatal decorrente de um carcinoma rectal <sup>[11]</sup>.

Em Portugal, muitas mortes de causa natural (cerca de 50% do número total de autópsias médico-legais na Delegação do Norte no INMLCF) são sujeitas a autópsia médico-legal, por vários motivos, sendo um deles, o preenchimento inadequado de certificados de óbito, onde são referidas “mortes de causa indeterminada” em situações em que, na realidade, há uma morte de causa natural cujo diagnóstico não foi totalmente estabelecido. Daí que este país seja um bom nicho para estudar esta temática.

Os objectivos deste trabalho são: determinar quais as neoplasias mais prevalentes em contexto de autópsia médico-legal; avaliar quais as neoplasias que foram, pela primeira vez, diagnosticadas durante o exame necrópsico; determinar quais as neoplasias em estadio mais avançado: invasão local, invasão de estruturas adjacentes e metastização; determinar quais as neoplasias que contribuíram directamente para a causa de morte.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram revistos os relatórios de anatomia patológica forense relativos a autópsias realizadas no âmbito da Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (INMLCF) e gabinetes médico-legais respectivos, de 1 de Janeiro de 2014 a 31 de Dezembro de 2016. Dos 4200 relatórios revistos, 157 faziam referência à presença de neoplasias malignas.

Destas 157 autópsias foram colhidos os seguintes dados, relativos ao exame anátomo-patológico: género, idade, neoplasia diagnosticada microscopicamente e causa de morte determinada pelo exame histológico. Foram então revistos os processos das autópsias relativos a estes 157 casos, tendo em vista a determinação dos seguintes dados: antecedentes patológicos, conhecimento prévio da neoplasia diagnosticada no exame necrópsico, tratamentos que terão sido efectuados e causa imediata/terminal de morte atribuída.

As neoplasias foram discriminadas por órgão primário afectado, invasão local e também pela presença de metástases.

Os dados foram registados numa tabela e analisados segundo o programa SPSS20®.

## **RESULTADOS**

### **Dados sociodemográficos**

Foram encontradas neoplasias malignas ou com potencial de malignidade em 157 das 4200 (3,7%) das autópsias realizadas entre 1 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2016 na delegação do Norte do INMLCF, I.P.

Aproximadamente 2/3 dos casos (65,6%) são homens (103, contra 54 mulheres), sendo que a média de idades é de 66,92 anos, com desvio-padrão de 14,46 anos (gráfico 1). Os homens são em média 8 anos mais jovens que as mulheres (64 *versus* 72 anos de média de idades, respectivamente).

O cancro mais representado nos homens foi o do pulmão (24 casos), seguido do estômago (12 casos), rim e hematolinfático (10 casos, cada). Nas mulheres, o mais prevalente foi também o pulmão (10 casos), mas com menor vantagem sobre o segundo mais detectado, o pancreático-biliar (que engloba o pâncreas e as vias biliares) (8 casos). Seguiram-se o cancro da mama e o colorrectal, com 6 exemplares cada.

### **Origem primária da neoplasia**

Os tumores foram divididos, segundo a sua origem primária, por ordem decrescente de frequência (ver tabela 1).

Os órgãos mais afectados foram o pulmão, o estômago, o sistema hematolinfático, o pancreático-biliar, o cólon e recto e o rim, que juntos correspondem a 65% de todas as neoplasias diagnosticadas. As neoplasias metastizadas, em que não foi possível determinar a origem primária (primário oculto) corresponderam a 2,5%.

Os restantes órgãos (fígado, sistema nervoso central, mama, cabeça e pescoço, próstata, vias urinárias, útero, músculo-esquelético, ovário, mesotélio, pele, peritoneu) correspondem a 27,3% dos casos.

Os tumores gastro-intestinais estromais (GIST) (1,9%), foram separados por não se enquadrarem em nenhuma categoria isolada referente à sua localização no sistema digestivo.

## **Invasão local e metastização**

Os tumores (sendo que neste estudo foram considerados apenas os malignos, com a exceção dos meningiomas, pela sua potencial letalidade), foram divididos em relação ao grau de invasibilidade apresentado no momento da análise anátomo-patológica. Assim, foram divididos em três grupos: os limitados ao órgão primário, os que invadiam estruturas adjacentes por contiguidade e os que tinham já metastização à distância.

Determinou-se que em 47% dos casos, a neoplasia tinha metástases, em 27% tinha apenas invasão de estruturas adjacentes e 25% estavam limitadas ao seu órgão de origem. Destes últimos, 1,9% eram tumores benignos.

Os que tiveram maior percentagem de casos com invasão à distância foram (daqueles com mais de 5 casos detectados) o cancro da mama (83%), o do pulmão (68%) e o pancreático-biliar (64%). Todavia, considerando a percentagem de invasão sistémica conjuntamente com a invasão apenas por contiguidade, o cancro pulmonar lidera com 94%, seguido do pancreático-biliar (93%) e do gástrico (88%).

## **Conhecimento prévio à morte da neoplasia**

Sendo um dos principais objetivos deste trabalho avaliar a extensão do problema do subdiagnóstico de cancros, foi de primordial importância discriminar os casos que não tiveram o seu diagnóstico *ante-mortem* e quais os tipos de tumores, segundo a divisão explicitada acima, em que essa situação mais se verificava.

Verificou-se que 57,3% (n=90) dos casos eram desconhecidos em vida e 40,1% (n=63) já tinham diagnóstico prévio. Em 2,5% dos casos (n=4), não foi possível determinar, por falta de informações suficientes, se já havia conhecimento da neoplasia previamente à morte.

Dos 21 órgãos ou sistemas descritos como sendo a origem primária das neoplasias, 14 (66,7%) apresentaram neoplasias desconhecidas previamente. Em termos percentuais, todas as neoplasias detectadas durante o exame necrópsico tendo como origem primária as vias urinárias e o mesotélio, não tinham sido diagnosticadas em vida (100% dos casos, respectivamente). No rim, 90% das neoplasias também não tinham diagnóstico prévio, o mesmo acontecendo para as neoplasias da cabeça e pescoço (4 casos; 80%), pulmão (23 casos; 69,7%), útero (2 casos; 66,7%), fígado (4 casos; 66,7%), esófago (3 casos; 60%), pancreático-biliar (7 casos; 53,8%), sistema nervoso central (4 casos; 57,1%) e estômago (8 casos) e o sistema músculo-esquelético (1 caso), com 50% cada, respectivamente.



Dos casos de neoplasia primária oculta, 75% eram desconhecidos previamente à morte. Dos casos de GIST, todos eles (100%) não tinham diagnóstico prévio.

Em termos absolutos, dos 90 casos em que as neoplasias não foram diagnosticadas antes da morte, a origem primária foi mais vezes no pulmão (23 casos), no rim (9 casos) e no estômago (8 casos) (tabela 3).

### **Causa de morte**

Em 42% dos casos, a neoplasia encontrada ou uma das complicações a ela inerentes, foram directamente responsáveis pela morte do indivíduo. Em 42,7% dos casos, a causa de morte não está relacionada com a neoplasia, enquanto que em 15,3% dos casos, os dados disponíveis não são suficientes para permitirem inferir a causa de morte.

As neoplasias que mais vezes foram consideradas, em número absoluto, responsáveis pela causa de morte foram, por ordem decrescente: pulmonar (16 casos), pancreático-biliar (9 casos), gástrica (8 casos) e colorrectal (7 casos). Em termos percentuais, as mais letais foram, por ordem decrescente, a colorrectal (77,7%), a pancreático-biliar (75%) e a pulmonar (59,2%), daqueles com mais de 5 casos detectados (tabela 4).

Deve ser salientado, que 49% dos casos em que as neoplasias representaram a causa de morte do indivíduo, não foram diagnosticadas em vida.

Para além disso, 41% dos tumores previamente desconhecidos resultaram directamente na morte do doente.

## **DISCUSSÃO**

As características demográficas encontradas na população em estudo, seguem os padrões encontrados nos dados do Instituto Nacional de Estatística, segundo os quais, em 2013, houve 25920 óbitos devido a neoplasias malignas em Portugal, correspondendo a 24,3% da mortalidade total no país, sendo que a maioria (59,7%, contra 65,6% no presente trabalho) dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino e a média de idades foi de 72,4 anos (contra 66,9 neste trabalho).<sup>[12]</sup>

Seria de esperar que as neoplasias malignas mais frequentes neste estudo seriam as que apresentassem maior frequência na população, as mais letais e as mais silenciosas. Estas últimas são as que têm menos probabilidade de serem diagnosticadas em vida e, por isso, levam mais frequentemente a uma morte de causa desconhecida, havendo uma maior hipótese de realização de autópsia médico-legal.

Segundo dados de 2010 da Direcção Geral de Saúde, a taxa de incidência dos 10 cancros mais frequentes em Portugal são, por ordem decrescente, por 100000 habitantes, próstata (120,3), mama (62,5), cólon (47,6), traqueia, brônquios e pulmões (35,8), estômago (27,8), recto (22,7), corpo do útero (17,8), bexiga (17,3), linfoma não Hodgkin (17,1) e glândula tireoide (15,3).<sup>[13]</sup>

Já os 10 cancros que mais matam são, segundo dados de 2014 da mesma Organização, o do pulmão (responsável por 37,8% das mortes por cancro), cólon (25,8%), estômago (22,0%), próstata (17,2%), mama (15,9%), reto (10,3%), bexiga (9,0%), linfoma não Hodgkin (6,8%) e colo e corpo do útero (4,0%).<sup>[13]</sup>

Assim sendo, não surpreende o facto do cancro do pulmão ser o mais frequentemente encontrado neste estudo (21,7% dos casos), visto que, para além de ser dos mais frequentes, é o que mais mata no país.

A elevada frequência de mortes por cancro do estômago também explica a grande prevalência deste no presente estudo (é o segundo mais encontrado, com 10,2% dos casos).

Diferentemente dos anteriores, o facto do cancro do pâncreas e das vias biliares ser o quarto mais encontrado (8,9% dos casos) é surpreendente, visto este não figurar na lista dos 10 mais prevalentes nem sequer na dos 10 que mais matam<sup>[13]</sup>. No entanto, a sua elevada letalidade – o tempo médio decorrido entre o diagnóstico e a morte é de 4,6 meses e a mortalidade (6,8/100000 pessoas/ano) é muito semelhante à incidência (7,4/100000 pessoas/ano)<sup>[14]</sup> – faz com que se propicie o subdiagnóstico à data da morte. Para além disso, este é um cancro que está relacionado com estilos de vida

menos saudáveis. <sup>[14; 15]</sup> Por exemplo, 30% destes seria evitado com a cessação tabágica <sup>[14]</sup> e há uma correlação estabelecida com o consumo pesado de álcool, nomeadamente bebidas destiladas<sup>[15]</sup> e uma provável associação com o consumo de carnes vermelhas processadas <sup>[14]</sup>. Logo, estas são pessoas que, em princípio, se preocupam menos com a sua saúde e acedem menos a cuidados de saúde. Para além disto, têm maior probabilidade de serem indivíduos de baixo nível social e de terem comportamentos de risco <sup>[14]</sup>. Tudo isto contribui para que seja mais provável estes indivíduos serem mais vezes sujeitos a autópsia médico-legal.

No terceiro lugar das neoplasias mais encontradas, estão as doenças neoplásicas hematológicas (leucemias, linfomas e plasmocitoma), que representam também 9,6% dos casos detectados. Mais uma vez, a sua posição mais modesta nas listas da Direcção Geral de Saúde não fazia antever este destaque. Uma possível explicação para esta discrepância é que estes tumores podem levar à morte por eventos agudos, como falência hepática aguda, acidose metabólica incontrolável ou síndrome de lise tumoral, sem que antes tenham havido manifestações específicas ou graves o suficiente, para o doente procurar ajuda médica <sup>[3]</sup>. Adicionalmente, isto acontece com frequência em indivíduos jovens e ativos<sup>[3]</sup>, contribuindo para uma maior procura de explicações para a causa de morte subjacente, que muitas vezes, em Portugal, passa por realização de autópsia médico-legal.

Por outro lado, os tumores do cólon e reto que, no seu conjunto, são responsáveis por 36,1% das mortes por cancro em Portugal (número apenas ultrapassado pelo cancro do pulmão) <sup>[13]</sup>, representam apenas 7,6% dos casos por nós avaliados. O facto destas neoplasias terem um longo período de evolução <sup>[16]</sup> e de terem implementado um programa de rastreio à população em Portugal,<sup>[17]</sup> tornam menos provável a esta doença passar despercebida. Sendo assim, é mais frequente que se reconheça esta como causa de morte do indivíduo, sem que haja necessidade de autópsia médico-legal.

Do mesmo modo, os cancros da mama e da próstata têm uma prevalência no estudo (3,8% e 1,9%, respectivamente) inferior ao esperado. Tal como no caso do cancro colorrectal, também há rastreio universal para as mulheres em Portugal para o cancro da mama <sup>[17]</sup>. Por outro lado, há neste momento uma grande consciencialização dos homens para a problemática do cancro da próstata, estando alerta para qualquer sintomatologia sugestiva. Juntando a isto, a hiperplasia benigna da próstata (HBP), uma condição que afeta um quarto dos homens na 6ª década de vida, subindo a prevalência para metade dos octogenários e cujos sintomas obstrutivos podem simular cancro prostático, chama a atenção dos homens para a necessidade de procurar ajuda médica, apesar de haver evidências de que a HBP é protetora contra o cancro da próstata <sup>[19]</sup>. Tudo isto vem sustentar a discrepância nos resultados obtidos, com conclusões semelhantes às tidas com o cancro colorrectal.

Todavia, outros estudos relatam uma elevada taxa de detecção de cancro da próstata em autópsias de indivíduos mais velhos, com incidências de 51 a 100% [7; 19]. No entanto, é de ressaltar que na maioria dos casos estudados, a próstata não foi alvo de análise anátomo-patológica, daí que os resultados obtidos neste estudo possam estar subvalorizados.

É também de salientar a grande variedade de cancros encontrados neste estudo, o que deixa a ideia que esta é uma questão transversal a muitos tipos de neoplasias.

A maior parte dos casos (2/3) são referentes a neoplasias que já tiveram evidência de invasão de estruturas adjacentes ou à distância, à análise anátomo-patológica. Isto vem refutar qualquer hipótese de que apenas são achados incidentais ao exame necrópsico e de que não teriam qualquer influência na evolução clínica do indivíduo.

Como era de esperar, tumores tradicionalmente muito agressivos como o do pulmão e o do pâncreas, são os que têm menor taxa de casos localizados ao órgão primário. Surpreende o facto de o cancro da mama ser o que tem maior percentagem de invasão à distância.

Salienta-se também que em um pouco mais de metade dos casos (57%), a doença não era conhecida em vida. Esse facto é entendível, na medida em que neoplasias conhecidas, configuram com maior probabilidade uma causa de morte conhecida para o indivíduo, prescindindo-se assim de autópsia médico-legal, visto que é descartada a hipótese de morte não natural.

Denota-se uma diferença de padrão comparativamente ao estudo de Suzuki H. *et al.* de 2014, que comportou autópsias anátomo-clínicas de mortes súbitas em Tóquio, e que apresentou uma percentagem de casos de neoplasias desconhecidas previamente de 24% [8]. Uma possível explicação para esta desigualdade é o âmbito diferente em que os exames necrópsicos foram realizados. Numa autópsia anátomo-clínica, o ónus está na doença e na morte de causa natural, enquanto numa autópsia médico-legal, o ónus está em provar/excluir morte não natural. Daí que, no primeiro caso, seja mais provável encontrar indivíduos que já tivessem uma neoplasia conhecida, assumindo-se morte natural, excluindo a necessidade de autópsia médico-legal.

O órgão com mais de 5 casos detectados, em que a neoplasia não era conhecida *ante-mortem*, é o rim, onde 9 dos 10 casos encontrados não tinham diagnóstico prévio. No entanto, 8 desses eram ainda localizados, havendo dúvidas sobre se estes iriam progredir no futuro<sup>[16]</sup>. Isto vem corroborar o estudo de Engholm G. *et al.* de 2010, que defende que o diagnóstico mais precoce de tumores indolentes apenas altera a sobrevivência de uma forma artificial, não oferecendo vantagens significativas<sup>[20]</sup>.

Quanto ao cancro do pulmão, 69,7% dos casos encontrados eram desconhecidos, o que vem de acordo com o conceito de que este é um tumor silencioso e mortífero <sup>[21]</sup>. Com o surgimento de novas terapêuticas para esta doença <sup>[5]</sup>, ressurge a discussão da pertinência do rastreio deste problema. Em Portugal, não há qualquer programa de rastreio organizado <sup>[17]</sup>. Nos EUA, as recomendações são rastrear com tomografia axial computadorizada (TAC) de baixa dose de radiação, radiografia de tórax e citologia de expectoração para pessoas entre os 55 e os 80 anos com pelo menos 30 unidades maço-ano de carga tabágica, que tenham fumado nos últimos 15 anos (recomendação grau B) <sup>[21]</sup>. No entanto, avaliando a aplicação prática deste programa, surgiram dúvidas quanto à sua aplicabilidade, havendo dificuldade em seguir os parâmetros recomendados. Para além disso, serão necessários mais estudos para avaliar a efectividade deste programa, porque há mais morbilidade provocada pelo seguimento imagiológico do que inicialmente previsto <sup>[22]</sup>.

Também o cancro gástrico, o 3º que mais mata em Portugal <sup>[13]</sup> e o 2º mais encontrado neste trabalho, tem uma taxa de desconhecimento prévio à morte de 50%. Mais uma vez, existe uma discussão sobre a necessidade de rastreio populacional. Também não existe nenhum programa para o efeito em Portugal. Sendo o Norte de Portugal uma das regiões do mundo com maior prevalência de cancro gástrico<sup>[23]</sup>, esta temática adensa-se. Alguns países do Extremo-Oriente, como o Japão, têm programas estabelecidos <sup>[24]</sup>. Os estudos feitos nesses países mostram que são necessários mais estudos para avaliar a razão risco/benefício <sup>[24]</sup>. No entanto, outro estudo de larga escala no Japão, mostra redução da mortalidade com o rastreio, sendo que o rastreio por endoscopia reduziu adicionalmente 67% da mortalidade comparando com o rastreio imagiológico <sup>[25]</sup>.

Chama a atenção também o facto de a maior parte dos cancros invasores de estruturas adjacentes ou metastizados detetados na nossa amostra serem desconhecidos à data da morte (54%). Este é um facto que nos faz reflectir acerca da prevalência do subdiagnóstico de doenças oncológicas, onde muitas vezes actuar cedo é a chave para o sucesso.

Aproximadamente metade dos casos em que foi possível obter informação sobre a causa de morte, são de indivíduos que morreram devido à neoplasia. Isto reforça a importância dos achados deste estudo, reiterando que o que foi encontrado não foram meros achados incidentais, mas problemas de saúde graves.

Dos tumores encontrados mais de cinco vezes, o que matou em uma maior proporção de casos foi o colorrectal, o que não deixa de ser surpreendente, face à existência de cancros altamente letais, como o pancreático-biliar e o do pulmão (que foram, respectivamente, o segundo e terceiro, neste aspecto). Uma possível explicação é a maior associação do



cancro do pulmão e o do pâncreas a comportamentos de risco e a más condições socioeconómicas, comparando com o cancro colorrectal<sup>[8; 15; 21]</sup>, levando a que nos dois primeiros haja uma maior probabilidade de morte por outras causas, nomeadamente morte violenta.

Sendo certo que este estudo demonstra que a maior parte dos cancros encontrados desconhecidos à data da morte não foram a causa de morte do doente, também é certo que quase metade (49%) dos que foram letais eram desconhecidos previamente, chamando a atenção para o subdiagnóstico em vida de situações que representam uma ameaça à vida do doente.

## **Conclusão**

No século XXI, ainda há muitas mortes que ficam por explicar. Uma parte delas deve-se a doenças neoplásicas. Este estudo demonstrou que existe subdiagnóstico destas doenças em vida, não apenas de achados incidentais que nunca iriam evoluir, mas sim de doenças que representaram a causa de morte do indivíduo, que, em muitas ocasiões, ainda tinham décadas de vida pela frente, tendo em conta a esperança média de vida em Portugal.

Tendo em conta a cada vez maior disponibilidade de tratamentos para estas doenças, urge repensar os modelos de prevenção e de diagnóstico precoce, porque a pergunta que nos surge é: e se estes cancros tivessem sido diagnosticados em vida? Estariam ainda estas pessoas entre nós? Se detectados atempadamente, provavelmente alguns ainda estariam vivos, com qualidade de vida acima de uma mera sobrevivência em sofrimento.

## **Bibliografia:**

[1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2016 Dec 3.

[2] Araújo A, Barata F, Barroso S. Cost of cancer care in Portugal. *Acta Med Port.* 2009 Sep-Oct;22(5):525-36.

[3] Podduturi V, Guileyardo JM, Soto LR, Krause JR. A case series of clinically undiagnosed hematopoietic neoplasms discovered at autopsy. *Am J ClinPathol.* 2015 Jun;143(6):854-60.

[4] Parajuli S, Aneja A, Mukherjee A. Undiagnosed fatal malignancy in adult autopsies: a 10-year retrospective study. *HumPathol.* 2016 Feb;48:32-6.

[5] Hotta K, Sasaki J, Saeki S. Gefitinib Combined With Standard Chemoradiotherapy in EGFR-Mutant Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The LOGIK0902/OLCSG0905 Intergroup Study Protocol. *ClinLungCancer.* 2016 Jan;17(1):75-9.

[6] Lei n.º 45/2004, de 19 de Agosto, da República Portuguesa. Regime jurídico das perícias médico-legais e forenses.

[7] Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer.* 2015 Dec 15;137(12):2795-802.

[8] Suzuki H, Tanifuji T, Abe N, Fukunaga T. Characteristics of sudden unexpected cancer deaths investigated by medical examiners in Tokyo, Japan (2009). *J Epidemiol.* 2014;24(2):141-5.

[9] Hikiji W, Hayashi K, Fukunaga T. Sudden death of a middle aged woman with a series of undiagnosed gynaecologic diseases. *ForensicSci Int.* 2014 Jul;240:e25-8.

[10] Stoecker MM, Wang E, Simmons S. Sudden death due to undiagnosed T lymphoblastic leukemia/lymphoma in a 5-year-old boy. *Am J Forensic Med Pathol.* 2012 Dec;33(4):314-6.

[11] Freeman A, Byard RW. Fatal hemorrhage from an undiagnosed rectal carcinoma in a case of Diogenes syndrome. *ForensicSciMedPathol.* 2014 Mar;10(1):116-8.

[12] Instituto Nacional de Estatística – República Portuguesa. Estatísticas dos óbitos por causas de morte em 2013. Publicado a 26 de maio de 2015.

[13] Direcção-Geral de Saúde – República Portuguesa. Portugal – Doenças oncológicas em números. 2015

[14] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 28;22(44):9694-9705.

[15] Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, Mendelsohn JB, Steplowski E, Lynch SM et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control*. 2010 Aug;21(8):1213-25.

[16] Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. *Harrison's Principles of Internal Medicine - 19th Edition*. New York: McGraw-Hill, 2015.

[17] Direcção-Geral de Saúde – República Portuguesa. Avaliação e monitorização dos rastreios oncológicos organizados de base populacional de Portugal continental. 2014

[18] De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):106-17.

[19] Al-Khalil S, Boothe D, Durdin T, Sunkara S, Watkins P, Yang S. Interactions between benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer in large prostates: a retrospective data review. *IntUrolNephrol*. 2016 Jan;48(1):91-7.

[20] Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadóttir L, Klint A, Bray F. Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *ActaOncol*. 2010 Jun;49(5):655-64.

[21] Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 4;160(5):330-8.

[22] Ledford CJ, Gawrys BL, Wall JL, Saas PD, Seehusen DA. Translating New Lung Cancer Screening Guidelines into Practice: The Experience of One Community Hospital. *J Am Board Fam Med*. 2016 Jan-Feb;29(1):152-5.

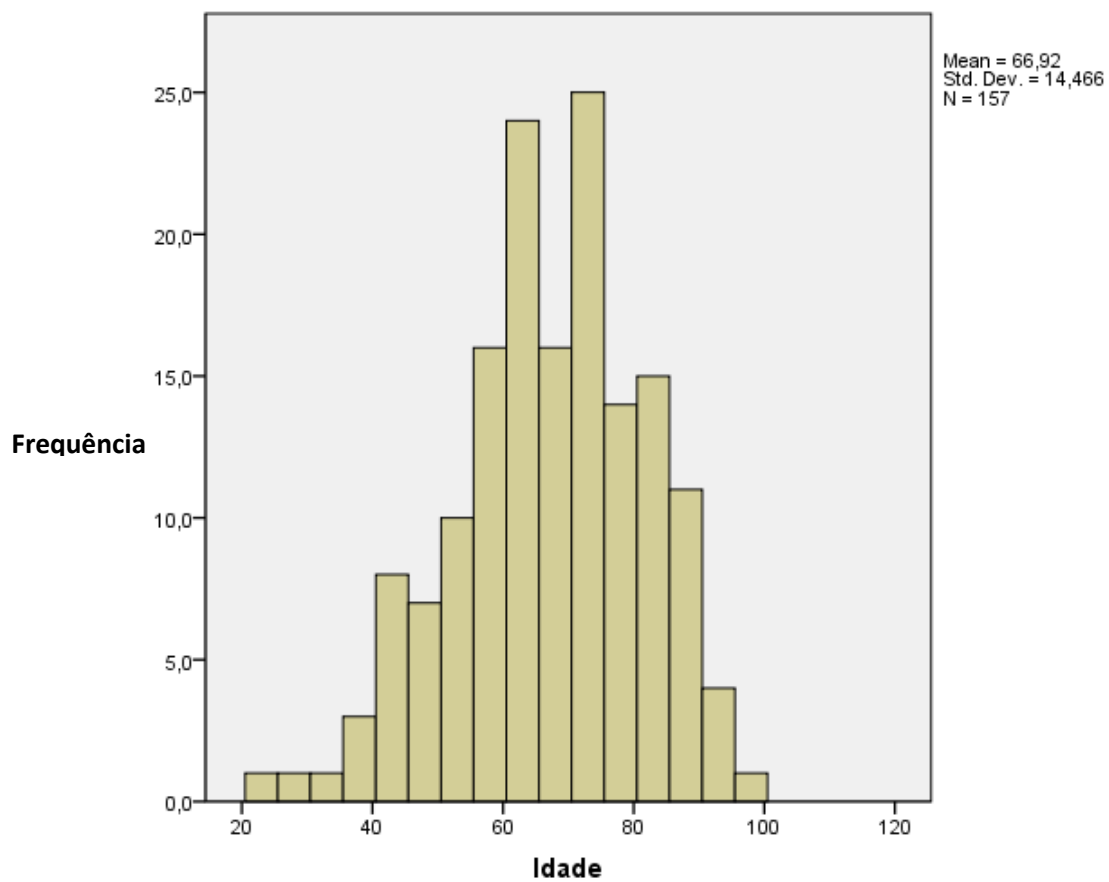
[23] Castro C, Peleteiro B, Bento MJ, Lunet N. Trends in gastric and esophageal cancer incidence in northern Portugal (1994-2009) by subsite and histology, and predictions for 2015. *Tumori*. 2016 Aug 23:0.

[24] Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13767-74.

[25] Hamashima C, Shabana M, Okada K, Okamoto M, Osaki Y. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. *Cancer Sci*. 2015 Dec;106(12):1744-9.



## Tabelas e gráficos



(Gráfico 1: distribuição por idade)

	Frequência	Porcentagem do total
Pulmão	34	21,7
Estômago	16	10,2
Hematolinfático	15	9,6
Pancreático-biliar	14	8,9
Cólon e recto	12	7,6
Rim	11	7,0
Fígado	9	5,7
SNC	7	4,5
Mama	6	3,8
Cabeça e pescoço	5	3,2
Esófago	5	3,2
Oculto	4	2,5
Próstata	3	1,9
Vias Urinárias	3	1,9
GIST	3	1,9
Útero	3	1,9
Ovário	2	1,3
Musculo-esquelético	2	1,3
Pele	1	,6
Peritôneo	1	,6
Mesotélio	1	,6
Total	157	100,0

(Tabela 1: Distribuição das neoplasias por órgãos primariamente afetados.)

		Invasor			Sistêmica %
		Local	Est. Adjacentes	Sistêmica	
origem_primária	Pulmão	2	9	23	67,6
	Pancreatico-biliar	1	4	9	64,3
	Hematolinfático	5	1	9	60,0
	Estômago	2	7	7	43,7
	Cólon e recto	3	3	6	50,0
	Mama	1	0	5	83,3
	Oculto	0	0	4	100
	Esófago	1	1	3	60,0
	Musculo-esquelético	0	0	2	100
	Ovário	0	0	2	100
	Mesotélio	0	0	1	100
	Fígado	4	4	1	11,1
	Cabeça e pescoço	2	2	1	20,0
	Rim	9	1	1	9,1
	Próstata	0	3	0	0
	Útero	1	2	0	0
	Vias Urinárias	1	2	0	0
	Peritoneu	0	1	0	0
	SNC	7	0	0	0
	GIST	3	0	0	0
	Pele	1	0	0	0
	Total	43	40	74	

(Tabela 2: Discriminação da invasibilidade por órgão primário)

		Conhecido		
		Não	Sim	Não
		Frequência absoluta	Frequência absoluta	%
Origem primária	Pulmão	23	10	69,7
	Rim	9	1	90,0
	Estômago	8	8	50,0
	Pancreático-biliar	7	6	53,8
	Hematológico	6	9	40,0
	Fígado	6	3	66,7
	Cólon e recto	5	6	45,4
	SNC	4	3	57,1
	Cabeça e pescoço	4	1	80,0
	Esófago	3	2	60,0
	Oculto	3	1	75,0
	GIST	3	0	100
	Vias urinárias	3	0	100
	Útero	2	1	66,7
	Mama	1	5	16,7
	Próstata	1	2	33,3
	Musculo-esquelético	1	1	50,0
	Mesotélio	1	0	100
	Ovário	0	2	0
	Pele	0	1	0
	Peritoneu	0	1	0

(Tabela 3: Distribuição dos tumores desconhecidos em vida por órgão primariamente afectado.)

		Causa_de_morte		
		Não	Sim	Sim
		Frequência absoluta	Frequência absoluta	%
Origem primária	Pulmão	11	16	59,2
	Pancreatico-biliar	3	9	75,0
	Estômago	6	8	57,1
	Cólon e recto	2	7	77,7
	Hematológico	7	6	46,1
	Esófago	0	4	100
	Fígado	4	3	42,8
	Mama	2	3	60,0
	Rim	9	2	18,2
	Cabeça e pescoço	2	2	50,0
	Musculo-esquelético	0	2	100
	Próstata	0	2	100
	Oculto	3	1	25,0
	Útero	2	1	33,3
	SNC	7	0	0
	GIST	3	0	0
	Vias urinárias	3	0	0
	Mesotélio	1	0	0
	Ovário	1	0	0
	Peritoneu	1	0	0

**Tabela 4:** Frequências de morte devido à neoplasia ou suas complicações, segundo os diferentes locais primários.

## **ANEXO**

### **Normas de publicação: revista “Acta Médica Portuguesa”**

#### Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras. Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT Statement <http://www.consort-statement.org/>. Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA guidelines. Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE guidelines e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um. Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD guidelines. Num estudo observacional, siga as STROBE guidelines. Num Guideline clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE guidance para classificar a evidência.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg). Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no website da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

#### Imagens

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto. Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras). A publicação de imagens a cores é gratuita. No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 dpi de resolução, pelo menos 1200 pixels de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração

árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar: Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4). Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso. Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto. Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento word, em formato de tabela simples (simple grid), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário. As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/ título, elaborada de forma sucinta e clara. Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva. Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

## Referências

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto. As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. Exemplo: “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994<sup>13</sup> and in multiple sclerosis<sup>14</sup>.” Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço<sup>5-9</sup>. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula<sup>12,15,18</sup>. As referências são alinhadas à esquerda. Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal). As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) Title Journals Abbreviations <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> Notas: Não indicar mês da publicação. Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”. Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.



Artigo: Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação;Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. Acta Med Port. 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. Acta Med Port. 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. Essential Clinical Anatomy. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: Mc- Graw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1.CD-ROM Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS . Biostatistics: a methodology for the health sciences [e-book]. 2<sup>nd</sup> ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado

2002 Jul 9].Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.